

[19] 中华人民共和国国家知识产权局

[51] Int. Cl<sup>7</sup>

A61K 9/08

A61K 31/70 A61K 31/10

A61M 1/28



[12] 发明专利申请公开说明书

[21] 申请号 01808812.0

[43] 公开日 2003 年 7 月 2 日

[11] 公开号 CN 1427716A

[22] 申请日 2001.5.18 [21] 申请号 01808812.0

[30] 优先权

[32] 2000.5.25 [33] SE [31] 0001939-8

[96] 国际申请 PCT/SE01/01125 2001.5.18

[87] 国际公布 WO01/89478 英 2001.11.29

[85] 进入国家阶段日期 2002.10.29

[71] 申请人 甘布罗伦迪亚股份公司

地址 瑞典隆德

[72] 发明人 T·林登 A·威斯兰德

L-F·奥尔森

[74] 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专利  
商标事务所

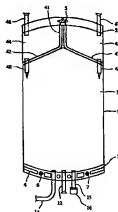
代理人 孙爱

权利要求书 3 页 说明书 15 页 附图 1 页

[54] 发明名称 在多隔室容器中的医用碳水化合物  
溶液和亚硫酸盐稳定剂及其应用

[57] 摘要

本发明涉及一种用于消毒医用溶液特别是用于  
腹膜透析的含碳水化合物稳定化合物的溶液、一种  
含所述碳水化合物的碳水化合物医用溶液以及一种  
制备它们的方法。



1. 用于消毒医用溶液的多隔室容器, 其中所述的溶液存在于两个或两个以上隔室中, 所述溶液中至少一种为碳水化合物, 其特征在于, 至少一种亚硫酸盐存在于一个或多个所述的隔室中。

2. 根据权利要求1的多隔室容器, 其中所述的亚硫酸盐选自  $\text{HSO}_3^-$ 、 $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$  或  $\text{SO}_3^{2-}$  或其混合物, 含有相反的正离子, 优选  $\text{NaHSO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  或  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  或其混合物。

3. 根据权利要求1或2的多隔室容器, 其中所述的亚硫酸盐化合物为单亚硫酸盐化合物, 在所述的容器中单亚硫酸盐化合物的总量等于 0.01-10 毫摩尔/升、优选 0.05-1 毫摩尔/升、最优选 0.05-0.5 毫摩尔/升。

4. 根据权利要求1或2的多隔室容器, 其中所述的亚硫酸盐化合物为二亚硫酸盐化合物, 在所述的容器中二亚硫酸盐化合物的总量等于 0.005-5 毫摩尔/升、优选 0.025-0.5 毫摩尔/升、最优选 0.025-0.25mmol/l。

5. 根据权利要求3或4的多隔室容器, 其中在所述的容器中混合溶液的 pH 值为 5.0-8.0、更优选 6.0-8.0, 最优选 7.0-7.5。

6. 根据权利要求1-5 中任一项的多隔室容器, 其中所述的碳水化合物为葡萄糖, 在所述的容器中葡萄糖的总量为所述容器中溶液总量的约 4% (重量)。

7. 根据权利要求1-6 中任一项的多隔室容器, 其中所述的碳水化合物不存在于所有隔室中, 优选仅存在于两隔室袋的两个隔室中的一个中, 或仅存在于三隔室袋的三个隔室中的两个中。

8. 根据权利要求7的多隔室容器, 其中含有所述碳水化合物的所述隔室的 pH 值为 2.0-7.5、优选 2.0-5.5, 更优选 3-4、最优选约 3.2。

9. 根据权利要求7或8的多隔室容器, 其中所述的亚硫酸盐为单亚硫酸盐化合物, 而其中所述的不同溶液混合后所述的浓单亚硫酸盐得到最后溶液, 其单亚硫酸盐化合物的浓度为 0.01-10mM、优选 0.05-1mM,

最优选 0.025-0.25mM。

10. 根据权利要求 7 或 8 的多隔室容器, 其中所述的亚硫酸盐为二亚硫酸盐, 而其中所述的不同溶液混合后所述的浓二亚硫酸盐得到最后溶液, 其二亚硫酸盐化合物的浓度为 0.005-5mM、优选 0.025-0.5mM、最优选 0.025-0.25mM。

11. 根据权利要求 7-10 中任一项的多隔室容器, 其中所述的碳水化合物为葡萄糖, 而所述的容器为三隔室袋, 其中按葡萄糖的重量计, 所述的不同溶液混合以后葡萄糖在最后溶液中的浓度为 1.5-4%、优选约 1.5、2.5 或 4% (重量)。

12. 根据权利要求 1-11 中任一项的多隔室容器, 其中所述的容器用加热处理消毒。

13. 根据权利要求 1-12 中任一项的多隔室容器, 其中所述的多隔室容器装有利于通过两种或两种以上所述的医用溶液混合来制备用于腹膜渗析的最后溶液的医用溶液。

14. 一种消毒医用溶液, 所述的医用溶液含有碳水化合物、至少一种选自有相反正离子的  $\text{HSO}_3^-$ 、 $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$  或  $\text{SO}_3^{2-}$  的亚硫酸盐化合物或其混合物, 优选  $\text{NaHSO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  或  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  或其混合物, 其中所述的亚硫酸盐化合物为浓度 0.01-10mM 的单亚硫酸盐化合物或浓度为 0.005-5mM 的二亚硫酸盐化合物。

15. 根据权利要求 14 的消毒医用溶液, 其中所述的亚硫酸盐化合物为单亚硫酸盐化合物, 其浓度优选为 0.05-1mM, 最优选 0.05-0.5mM。

16. 根据权利要求 14 或 15 的消毒医用溶液, 其中所述的溶液被加热消毒。

17. 根据权利要求 14-16 中任一项的消毒医用溶液, 其中所述的溶液为用于腹膜渗析的溶液。

18. 根据权利要求 14-17 中任一项的消毒医用溶液, 其中所述的溶液用于三隔室容器。

19. 一种使含碳水化合物的消毒医用溶液稳定的方法, 其中将至少一种亚硫酸盐化合物加到所述的溶液中, 如果所述的亚硫酸盐化合物为单

亚硫酸盐化合物, 那么其浓度优选为 0.05-1、最优选 0.05-0.5mM, 如果所述的亚硫酸盐化合物为二亚硫酸盐化合物, 那么其浓度为 0.005-5、优选 0.025-0.5、最优选 0.025-0.25mM.

20. 根据权利要求 19 的方法, 其中所述的亚硫酸盐化合物选自有相反正离子的  $\text{HSO}_3^-$ 、 $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$  或  $\text{SO}_3^{2-}$  或其混合物, 优选  $\text{NaHSO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  或  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  或其混合物.

21. 根据权利要求 19 或 20 的方法, 其中所述的溶液被加热消毒.

22. 权利要求 14-18 中任一项的含碳水化合物化合物的消毒医用溶液用于制备权利要求 1-13 中任一项的多隔室容器的应用.

在多隔室容器中的医用碳水化合物  
溶液和亚硫酸盐稳定剂及其应用

技术领域

本发明涉及装有消毒医用溶液的多隔室容器，其中至少一种溶液含有碳水化合物。本发明还涉及使碳水化合物在消毒医用溶液中稳定。

发明背景

医用溶液例如腹膜透析（PD）溶液的消毒通常通过加入能量来进行，或者辐射形式能量或者热能。WO-A-9705852 公开一种装有消毒腹膜透析溶液的多隔室容器，它在高压釜中加热消毒。

近年来，科学家们意识到碳水化合物在PD溶液中的分解化合物的毒性。Wieslander 等报导，与用过滤法消毒的PD溶液相比，所有主要牌号的商业PD溶液都有毒性（Wieslander 等，1991, Kidney Int, 40:77-79）。在用细胞生长介质稀释以后，在经培育的成纤维细胞上试验了PD溶液。此外，Wieslander 等还报导，葡萄糖降解产物也影响涉及宿主防御的功能反应（Wieslander 等，1995, Peritoneal Dialysis Int, 15 (suppl)。

腹膜透析（PD）患者每天使用 8-20 升透析溶液，视治疗情况而定。这样就导致每年消耗 3-7 吨溶液，其中含有 1.5-4%葡萄糖（50-175 公斤纯葡萄糖）。（Wieslander, 1996, Nephrol Dial Transplant 11:958-959），如果葡萄糖受到分解，这也意味着生成不可忽略数量的分解化合物。此外，大家都知道，在透析液注入过程中，有些患者还会感到痛苦。据推测，这种痛苦可能是葡萄糖降解的结果（Henderson 等，1985 Frontiers in peritoneal dialysis, winchester 编辑，纽约：Field, Rich, 261-264）以及这些降解产物传递基本的细胞毒性（Barile FA, 1994, Introduction to *in vitro* cytotoxicity. Florida: CRC Press, 27-35）。这就意味着它们影响基本的生命过程，包括为所有活细胞共有的结构和功能例如膜完整性、线粒体活性，或者影响蛋白质和 DNA

的合成。这些基本的细胞功能维持机体特定的细胞功能。因此，能影响基本细胞活性的葡萄糖降解产物也可能影响专一的细胞功能，例如由单核细胞释放 IL-1 $\beta$ 。

已知通常用于 PD 溶液的葡萄糖（一种渗透剂）会降解生成羰基化合物，例如甲醛、乙醛、甲基乙二醛、3-脱氧葡萄糖醛酮和乙二醛。

亚硫酸盐化合物在肠胃外给药的急症药物中通常用作抗氧化剂，以阻止氧化。碳水化合物在 PD 溶液中分解的机理表明与氧化的关系较小，因此在本发明中亚硫酸盐不打算在体外用作抗氧化剂。此外，在肠胃外给药的急症药物中的抗微生物或抗氧化剂化合物通常以浓缩液使用，它为每毫升未稀释的药物注射液提供 0.5-2 毫克亚硫酸盐（Smolinske S, 1992, Clinical toxicology 30:597-606）。为了防止氧化，在 PD 溶液中不使用这样的浓缩物，因为它们会给患者太多的亚硫酸盐，导致有害的毒性作用。

### 发明概述

在上述背景的基础上，本发明的一个目的是提供一种用于上述类型消毒医用溶液的多隔室容器，其中使碳水化合物的分解和/或分解产物的负作用减少。多隔室容器在一个或多个隔室中装有至少一种亚硫酸盐化合物，以便使碳水化合物对分解稳定或清除在消毒和/或贮存过程中产生的分解产物。

本发明还涉及这样一种医用溶液，其中溶液含有至少一种碳水化合物和至少一种亚硫酸盐化合物，以便使碳水化合物对分解稳定或清除在医用溶液消毒或贮存过程中产生的分解产物。

此外，本发明还涉及一种使含碳水化合物的溶液稳定的方法，其中溶液含有至少一种亚硫酸盐化合物，以便使碳水化合物对分解稳定或清除在消毒和/或贮存过程中产生的分解产物。

此外，本发明还涉及含碳水化合物的溶液用于制备多隔室容器的应用。

最后，本发明还涉及含碳水化合物的溶液用于制备用于治疗需要它的患者的多隔室容器的应用。

### 附图简介

在以下本说明书的详述部分中，将参考附图中所示的例证性实施方案来详细说明本发明，其中图 1 为本发明的一个实施方案的多隔室容器的前视图。

### 发明详述

本发明用于治疗各种疾病例如尿毒症或肾功能障碍，例如包括用腹膜透析治疗疾病。

### 定义

术语“医用溶液用多隔室容器”指任何一种有一个以上隔室的容器，特别是两个或三个隔室，但不限于三个隔室。一个例子是一种用于腹膜透析的多隔室容器，它装有以商标 Physioneal® 和 Gambrosol® trio 销售的医用溶液。

术语“医用溶液”指任何一种适用于医用目的的溶液。其中可有碳水化合物存在以及在消毒步骤或贮存过程中碳水化合物经受分解，得到对活细胞不利的分解产物。预料的分解产物例如为这样一些产物，例如单羧基化合物和二羧基化合物、甲醛、乙醛、甲基乙二醛、3-脱氧葡萄糖酮和乙二醛等。贮存条件可为任何传统的贮存条件，例如室温两年。医用溶液的一个例子为用于腹膜透析的装在一个或一个以上隔室的溶液。

术语“最后的溶液”指通过一种或多种医用溶液在容器中混合得到的溶液。

术语“腹膜透析溶液”指含有电解质、缓冲剂和渗透活性化合物的溶液，其中电解质含有离子例如钠、钾、钙和镁离子；缓冲剂含有这样一些组分，例如乙酸盐、乳酸盐和碳酸氢盐；渗透性化合物为下面规定的碳水化合物。用作腹膜透析溶液的医用溶液的例子可在 Wieslander 等，1991, *Kidney Int* 40:77-79 中找到。在透析前，腹膜透析溶液可存在于一个或多个隔室中。在多个隔室的情况下，在腹膜透析前将各溶液混合。

术语“碳水化合物”指糖类或糖酸类，例如葡萄糖、果糖、甘露糖、醛糖酸及其与糖化物的酯或者葡萄糖、果糖、甘露糖、醛糖酸的聚合物

及其与糖化物的酯或者合成形式的葡萄糖、果糖、甘露糖、醛糖酸及其与糖化物的酯或衍生物及其混合物。

术语“亚硫酸盐化合物”指这样一种含亚硫酸盐的化合物，它具有例如通过使溶液稳定来减少分解产物含量的性质，正如上面规定的，包括防止分解产物的产生或清除在含碳水化合物的医用溶液消毒和/或贮存过程中已生成的分解产物。

此外，亚硫酸盐化合物可用作抗氧化剂或用来消除体内例如体液内的有毒化合物或过敏性化合物。这样的有毒化合物或过敏性化合物的例子为甲基乙二醛、3-脱氧葡萄糖醛酮和乙二醛。亚硫酸盐化合物的效果按下文“材料和方法”中提到的“葡萄糖降解产物的分析”方法来测量。这样的亚硫酸盐化合物的例子为任何一种有相反正离子例如钠、钾、钙、镁和铈的亚硫酸盐，例如  $\text{HSO}_3^-$ 、 $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$  和  $\text{SO}_3^{2-}$ 。使用的亚硫酸盐化合物的例子为  $\text{NaHSO}_3$ 、 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  和  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  或任何一种其他亚硫酸盐化合物或其天然的或合成的衍生物或其混合物。

术语“稳定化”指防止分解产物的产生或清除在含碳水化合物的医用溶液的消毒和/或贮存过程中产生的分解产物。

术语“碳水化合物分解产物”指在任何类型的消毒和/或贮存过程中在碳水化合物溶液中产生的产物，它们是由碳水化合物例如葡萄糖分解得到的产物，以及对真核细胞和原核细胞有毒性的产物。具体地说，指单羰基化合物和二羰基化合物，例如甲醛、乙醛、甲基乙二醛、3-脱氧葡萄糖醛酮和乙二醛等。毒性可以按下文“材料和方法”中提到的“试管内测试毒性”方法来测量。

术语“消毒”指任何一类消毒，例如辐射、加压、加热，UV-射线、放射性射线、消毒过滤、微波辐射或其他消毒方法。此外，可用不同的途径进行消毒，例如在高温下短时间消毒、在低 pH 值下消毒、除去催化物质以后以高葡萄糖浓度消毒。

#### 用于医用溶液的多隔室容器

本发明涉及用于消毒医用溶液特别是腹膜渗析（PD）用溶液的多隔室容器，其中医用溶液存在于一个或多个隔室中。一个或多个隔室装有

碳水化合物和至少一种亚硫酸盐化合物,以便减少在消毒和/或贮存过程中产生的碳水化合物分解产物的数量。此外,一个或多个隔室也可装有电解质、缓冲剂和任何一种其他医药上可接受的添加剂或其他组分。

此外,所述的容器有至少两个隔室、优选三个或三个以上隔室、最优选三个。在至少一个隔室中,装有碳水化合物溶液,而在至少一个隔室中,装有亚硫酸盐化合物,以便减少分解产物的生成或清除已由碳水化合物生成的分解产物。此外,“亚硫酸盐化合物”可作为抗氧化剂或用于消除体内例如体液内的有毒化合物或过敏性化合物。在腹膜透析用的单隔室容器或多隔室容器中的常用医用溶液优选含有葡萄糖,其在最后溶液中的浓度为1.5-4.0% (重量)、优选1.5、2.5或4% (重量) (按最后溶液计)。

图1表示容器的一优选实施方案,在这种情况下,为三隔室袋。袋1由塑料连续管制成,其两端用封闭界面2、3密封。

正如图1所示,每一封闭界面有几个凸雕4和孔5、6、7。凸雕4使界面2稳定性提高。上界面2中的孔5用于在使用过程中悬挂袋子,而下界面3中的孔6、7用于在制备操作过程中固定袋子。

下界面3还有出口管14,它将隔室9与使用者相连,例如导管端在腹膜透析患者的腹腔。管14常用路厄氏接头封端(图1中未示出)。此外,界面3有装填管12、有可卸帽16的药物管15,如果需要,当帽16取下时,管15构成将任何类型有利试剂或药物例如抗菌素送入到隔室9中的入口。

用焊接密封衬41、42、43将袋1分成三个隔室9、44、45。用焊接密封衬11分隔的上隔室44、45有相同的尺寸,并用两个斜的焊接衬42、43与下隔室8分开。这样就形成第一上隔室44和第二上隔室45,每一个通过引管46、47接通。较大的下隔室9装有形成溶液所需的用已知的方式溶于水中的电解质,例如NaCl、MgCl<sub>2</sub>、乳酸盐等。

第一隔室44装有浓度为约30%的葡萄糖溶液,而第二隔室45装有浓度为约50%的葡萄糖溶液。

当打破连接管48的可碎部分时,第一隔室44中的物料就与下隔室9

中的物料混合,形成含有1.5%葡萄糖的腹膜渗析溶液。如果打碎连接管49的可碎部分,那么隔室45中的物料就与隔室9中的物料混合,从而形成含有约2.5%葡萄糖的腹膜渗析溶液。如果打碎连接管48、49的可碎部分,隔室44和45中的物料就与隔室9中的物料混合,从而形成含有约4%葡萄糖的渗析溶液。通过使隔室中所含的至少一种葡萄糖混合制成上述的渗析溶液。

如果袋子用作营养溶液,那么较大的隔室9可只装有NaCl或任何其他目前使用的适合组合物,但不含葡萄糖。

应指出,葡萄糖可换成类似葡萄糖的组分作为渗透剂,例如葡萄糖聚合物。

此外,含碳水化合物的消毒医用溶液可含有电解质、缓冲剂例如乳酸盐和任何其他医药上可接受的添加剂。

根据本发明的一实施方案,碳水化合物单独装在一个或多个隔室中,其余的腹膜渗析溶液的化合物装在一个或多个其他隔室中。亚硫酸盐化合物可存在于一个或多个所述的隔室中或单独存在于一个或多个隔室中。可在消毒以前或以后将亚硫酸盐化合物送入碳水化合物或电解质隔室中任一个中。但是,医用溶液的一些组分或所有组分和亚硫酸盐化合物在腹膜渗析以前混合制得最后溶液。

如果使用单亚硫酸盐(monosulphite)化合物例如硫酸氢盐,优选将这样一数量的单亚硫酸盐加到碳水化合物和/或电解质隔室中,以便得到0.01-10mM、优选0.05-1mM、最优选0.05-0.5mM的最后溶液。如果使用二亚硫酸盐(disulphite),那么优选将这样一数量加到碳水化合物隔室中,以便得到0.005-5mM、优选0.025-0.5mM、最优选约0.025至0.25mM的最后溶液。

如果使用二亚硫酸盐化合物,那么优选加入这一数量,以便得到使用相应单亚硫酸盐化合物的浓度一半的最后溶液。

在碳水化合物隔室中溶液的pH值优选2.0-7.5、更优选2-5.5、甚至更优选3-4、最优选约3.2。最后溶液的pH值优选为5.0-8.0、更优选6.5-8.0、最优选7.0-7.5或绝对最优选7.4。

此外,在一优选的实施方案中,将装有医用溶液的多隔室容器消毒。任何传统的消毒方法和设备都可使用,例如在术语“消毒”的定义中提到的那些方法和设备。优选的是,消毒通过加热处理进行,最优选在约121℃下进行20分钟(Ph. Eur. (current))。

### 溶液

本发明还涉及一种含有至少一种能通过稳定来减少由碳水化合物生成的分解产物浓度或清除在含碳水化合物的溶液消毒和/或贮存过程中已生成的分解产物的亚硫酸盐化合物的医用溶液,如上面规定的。此外,“亚硫酸盐化合物”还可用作抗氧化剂或可用于清除体内例如体液内的有毒化合物或过敏性化合物。

本发明还涉及这样一种装在单一隔室容器或多隔室容器中的医用溶液,例如用于腹膜透析的溶液,它含有至少一种能减少暴露到消毒中的溶液中存在的碳水化合物分解的亚硫酸盐化合物。

如果使用单亚硫酸盐化合物例如亚硫酸氢盐,那么优选将这一数量加到碳水化合物和/或电解质隔室中,以便得到浓度为0.01-10、优选0.05-1、最优选约0.05至0.5mM的最后溶液。如果使用二亚硫酸盐,那么优选将这一数量加到碳水化合物隔室中,以便得到浓度为0.005-5、优选0.025-0.5、最优选0.025-0.25mM的最后溶液。

如果使用二亚硫酸盐,那么优选加入这一数量,以便得到使用相应单亚硫酸盐化合物的浓度一半的最后溶液。

碳水化合物溶液的pH值并不重要,可在任何范围内,适合的pH值为2.0-7.5、更优选2-5.5、甚至更优选3-4、甚至更优选约3.2。最后溶液的pH值优选为5.0-8.0、更优选6.5-8.0、最优选7.0-7.5。

优选的是,医用溶液为消毒医用溶液。

此外,可在消毒以前或以后将亚硫酸盐化合物加到碳水化合物溶液中。

此外,用任何传统的消毒方法进行消毒,如上述术语“消毒”中规定的。优选的是,通过在100-150℃下热处理1-130分钟,更优选在121℃下热处理20分钟来进行消毒(Ph. Eur. (current))。

溶液可为任何一种含有碳水化合物以及含有或不含其他组分的医用溶液。优选的是，溶液为这样一种医用溶液，例如用于腹膜渗析的溶液、优选用于腹膜渗析的单隔室容器或多隔室容器、更优选两隔室容器或三隔室容器、甚至更优选三隔室容器的医用溶液。用于腹膜渗析的医用溶液优选含有这一数量的葡萄糖，以致在最后溶液中得到 1.5-4%，优选约 1.5、2.5 或 4%（重量）的葡萄糖浓度（按整个的最后溶液计）。

此外，医用溶液为一种用于清除体内有毒化合物或过敏性化合物的溶液，优选一种用于清除体液内有毒化合物或过敏性化合物的医用溶液。

#### 方法

本发明还涉及一种在消毒和/或贮存过程中使医用溶液中的碳水化合物对分解稳定或清除碳水化合物产生的分解产物的方法，所述的方法包括在消毒以前或以后将亚硫酸盐化合物加到溶液中，以便减少医用溶液中碳水化合物的分解。

优选的是，所述的方法用于制备腹膜渗析用的医用溶液。

甚至更优选的是，医用溶液用于腹膜渗析的多隔室容器，例如三隔室容器。

优选的是，所述的方法用于制备用于腹膜渗析的多隔室容器，其中可将亚硫酸盐化合物加到多隔室的碳水化合物隔室中或加到电解质隔室中。

如果使用单亚硫酸盐化合物，那么优选将这一数量的单亚硫酸盐化合物加到碳水化合物隔室中，以便得到它在最后溶液中的浓度为 0.01-10、优选 0.05-1、最优选 0.05-0.5mM。

如果使用二亚硫酸盐化合物，那么优选将这一数量加到碳水化合物溶液中，以致得到它在最后溶液中的浓度为 0.005-5、优选 0.025-0.5、最优选 0.025-0.25mM。

当使用二亚硫酸盐时，还优选加入这一数量的二亚硫酸盐，以便使它在最后溶液中的浓度为使用相应单亚硫酸盐化合物的浓度的一半。

碳水化合物隔室的 pH 值优选为 2.0-7.5、更优选 2-5.5、甚至更优选 3-4，最优选约 3.2。

更优选的是,所述的方法用于制备消毒多隔室容器。

此外,在消毒以前或以后将亚硫酸盐化合物加到碳水化合物溶液中。

此外,用任何传统消毒方法进行消毒,如上述术语“消毒”中规定的。优选的是,用在 100-150℃ 加热处理 1-130 分钟、优选在 121℃ 下加热处理 20 分钟的方法进行消毒 (Ph. Eur. (current))。

本发明的方法用于医用溶液,其中医用溶液需要用术语“消毒”中规定的方法消毒,所述的方法优选用于制备用于腹膜透析等的医用溶液。通过在消毒以前或以后将少量的亚硫酸盐化合物加到溶液中,使碳水化合物在溶液中分解成有毒的化合物被阻止或者有毒的化合物被清除。优选的是,用于腹膜透析的医用溶液优选含有这一数量的葡萄糖,以便使最后溶液中葡萄糖的浓度为 1.5-4%,优选约 1.5、2.5 或 4% (重量)。

此外,亚硫酸盐化合物可作为抗氧化剂或用于清除体内例如体液内的有毒化合物或过敏性化合物。

此外,本发明提供了含碳水化合物的溶液用于制备适用于腹膜透析的多隔室容器的应用,优选三隔室容器。

具体地说,本发明提供了含碳水化合物的溶液用于制备用于治疗需要的动物的多隔室容器的应用。

### 材料和方法

#### 葡萄糖降解产物的测定:

化学品: 乙腈 (Lab Scan, Ireland) 和甲醇 (Lab Scan, Ireland) 为 HPLC 级。2, 3-二氨基苯由 ICN, USA 提供。56% (重量/重量) 3-脱氧葡萄糖醛酮由 T. Henle Technische Universität Dresden 合成。磷酸钠 p. a. 和 30% (重量/体积) 乙二醛由 Merck (德国) 提供。40% (重量/体积) 甲基乙二醛、2, 4-二硝基苯基肼 (2, 4-DNPH) 和 1, 2-二甲苯基二胺由 Sigma Chemical (USA) 提供。乙醛 p. a. 由 Fluka (德国) 提供。

设备: 两个 HPLC 体系用于测定葡萄糖的降解产物 (GDP)。一个 HPLC 由装有 UV-鉴定器和自动取样器的 Hewlett Packard 液体色谱系列 1050 组成。第二个 HPLC 体系由装有自动取样器和水折射指数鉴定器型 410 的 Hewlett Packard 液体色谱系列 1100 组成。Hewlett Packard Chem

Station software rev.A.06.03, NT4.0 用于数据处理。

### 3-脱氧葡萄糖醛酮(3-DG)的测定:

用 2, 3-二氨基苯作为衍生剂来测定 3-脱氧葡萄糖醛酮。在分析以前, 将样品稀释 50 倍, 使总体积为 1 毫升。制备的标准为 1-6 $\mu$ M。通过将 100 微升 0.1% 2, 3-二氨基苯加到 1 毫升样品中然后在黑暗中在室温下培育 16 小时来制备标准和样品。分析柱为 Water Symmetry C18 柱 (5 微米, 25 厘米  $\times$  4.6 毫米)。物质的洗脱在 1.0 毫升/分不变的流速下使用递减的乙腈/水来进行。乙腈/水 (体积/体积) 的比最初为 25/75, 而 12 分钟后为 25/75, 15 分钟时为 60/40, 而在递减停止 30 分钟时为 60/40。将波长设定在 268 纳米, 而注入体积为 20 微升。定量的极限为 1 $\mu$ M。

乙醛和甲醛的测定: 在分析以前将测定乙醛的样品稀释 20 倍, 使总体积为 4 毫升。乙醛作为胺的衍生物来制备, 使用 2, 4-DNPH 作为衍生剂。标准被制备为 1.1-11.4 $\mu$ M 乙醛和 1.7-16.7 $\mu$ M 甲醛。通过将 2 毫升 0.08% (重量/体积) 2, 4-DNPH 加到 4 毫升每一样品中来制备标准和样品。样品在固相萃取 C18 柱 (Bond Elut LRC200 毫克/3 毫升) 上浓缩, 用水清洗以后再用 1.6 毫升乙腈洗脱。分析柱为 Supelco C18 柱 (5 微米, 15 厘米  $\times$  4.6 毫米)。物质的洗脱在 1.7 毫升/分不变的流速下用线性递减乙腈/水进行。乙腈/水比 (体积/体积) 最初为 35/65, 在递减停止 12 分钟后为 80/20。将波长设定在 240 纳米, 注入体积为 20 微升。定量的极限为 1.1 $\mu$ M 乙醛和 1.7 $\mu$ M 甲醛。

乙二醛和甲基乙二醛的测量: 使用 1, 2-亚苯基二胺以喹啉测定乙二醛和甲基乙二醛。制作 3.5-51.7 $\mu$ M 甲基乙二醇作标准。通过将 0.6 毫升 0.4% (体积/体积) 1, 2-亚苯基二胺加到 1 毫升每种样品中来制备标准和样品。分析柱为 Supelco C18 柱 (5 微米, 25 厘米  $\times$  4.6 毫米)。物质的洗脱在 1.0 毫升/分不变的流速下用最初 25% (体积/体积) 乙腈和 75% (重量/体积) 0.05M 磷酸钠的移动相进行。在递减 6 分钟时, 移动相为 30% 乙腈和 70% 微孔水, 而在递减停止 9 分钟时, 比例为 25/75。将波长设定在 312 纳米, 注入体积为 20 微升。乙二醛的定量极限为 3.5 $\mu$ M, 而甲基乙二醛的定量极限为 2.8 $\mu$ M。

### 在试管内检测细胞毒性

将用于腹膜透析的医用溶液与一份细胞生长介质混合并加入 10% (体积/体积) 胎儿腓肠血清 (Wieslander 等, 1991, Kidney Int 40:77-79)。在小鼠成纤维细胞 L-929 (CCL-1; ATTC, Rockville, MD, USA) 上测定用于腹膜透析的医用溶液的基本细胞毒性, 如较早描述的 (Wieslander 等, 1993, Advances in Peritoneal Dialys 9:31-35), 并表示为细胞生长抑制率 (ICG)。

### 实施例 1 在葡萄糖隔室中有亚硫酸盐的三隔室容器

如图 1 所示的多隔室容器在三隔室 44、45 和 9 中装有以下医用溶液。

#### 隔室 44 装有 100 毫升以下组合物:

葡萄糖	30%
钙	20mM
镁	5mM
钠	132mM
亚硫酸氢盐	1mM
pH 值	3.2

#### 隔室 45 装有 100 毫升以下组合物:

葡萄糖	50%
钙	33mM
镁	8mM
钠	132mM
亚硫酸氢盐	1mM
pH 值	3.2

#### 隔室 9 装有 1900 毫升以下组合物:

碳酸氢盐	40mM
钠	132mM
pH 值	6.7

通过隔室 44 和 9 的物料混合, 制得有如下浓度的适用于腹膜透析的最后溶液:

葡萄糖	1.5%
钙	1.0mM
碳酸氢盐	38mM
钠	132mM
镁	0.25mM
亚硫酸氢盐	0.05mM

通过隔室 45 和 9 的物料混合，制得以下浓度的适用于腹膜渗析的最后溶液：

葡萄糖	2.5%
钙	1.65mM
碳酸氢盐	38mM
钠	132mM
镁	0.4mM
亚硫酸氢盐	0.05mM

通过隔室 44 和 45 的物料与隔室 9 的物料混合，制得以下浓度的适合于腹膜渗析的最后溶液：

葡萄糖	4.0%
钙	2.5mM
碳酸氢盐	36mM
钠	132mM
镁	0.6mM
亚硫酸氢盐	0.1mM

### 实施例 2 在电解质隔室中装有亚硫酸盐的三隔室容器

如图 1 所示的多隔室容器，在三个隔室 44、45 和 9 中装有以下医用溶液。

#### 隔室 44 装有 100 毫升以下组合物：

葡萄糖	30%
钙	20mM
镁	5mM

钠	132mM
---	-------

pH 值	3.2
------	-----

隔室 45 装有 100 毫升以下组合物:

葡萄糖	50%
-----	-----

钙	33mM
---	------

镁	8mM
---	-----

钠	132mM
---	-------

pH 值	3.2
------	-----

隔室 9 装有 1900 毫升以下组合物:

碳酸氢盐	40mM
------	------

钠	132mM
---	-------

亚硫酸氢盐	0.1mM
-------	-------

pH 值	6.7
------	-----

通过隔室 44 和 9 的物料混合, 制得有以下浓度的适用于腹膜渗析的最后溶液:

葡萄糖	1.5%
-----	------

钙	1.0mM
---	-------

碳酸氢盐	38mM
------	------

钠	132mM
---	-------

镁	0.25mM
---	--------

亚硫酸氢盐	0.095mM
-------	---------

通过隔室 45 和 9 的物料混合, 制得有以下浓度的适用于腹膜渗析的最后溶液:

葡萄糖	2.5%
-----	------

钙	1.65mM
---	--------

碳酸氢盐	38mM
------	------

钠	132mM
---	-------

镁	0.4mM
---	-------

亚硫酸氢盐	0.095mM
-------	---------

通过隔室 44 和 45 的物料与隔室 9 的物料混合，制得有以下浓度的适用于腹膜渗析的最后溶液：

葡萄糖	4.0%
钙	2.5mM
碳酸氢盐	36mM
钠	132mM
镁	0.6mM
亚硫酸氢盐	0.090mM

实施例 3 在葡萄糖隔室中有亚硫酸盐的两隔室容器或有两个混合的葡萄糖隔室的三隔室容器。

用于实施例 3 和 4 的溶液为实施例 1 和 2 中描述的溶液，不同的是，在隔室体积稍有不同的所有葡萄糖隔室中使用 50%葡萄糖。

制备了两个不同组的溶液，一个有体积 1.875 升的电解质隔室，一个为加有不同数量亚硫酸氢盐的装有葡萄糖的隔室，这一体积为 125 毫升。将溶液在 121℃下消毒 1 小时，消毒后再混合。混合后电解质的浓度为 132mM Na<sup>+</sup>、1.35mM Ca<sup>2+</sup>、0.25mM Mg<sup>2+</sup>、95.2mM Cl<sup>-</sup>和 40mM 乳酸盐。

在最后溶液中，葡萄糖的浓度为 4%（重量/体积），亚硫酸盐的浓度为 0、0.01、0.05、0.1、0.2 和 0.5mM。

经消毒的溶液按“材料和方法”中提到的在试管中检测细胞毒性进行分析。检测的结果表明，酸式硫酸钠的增加使 ICG 值下降，这就意味着在加入酸式亚硫酸钠以后有毒的分解产物的含量减少。

实施例 4 在电解质隔室中有亚硫酸盐的两隔室容器或有两个混合的葡萄糖隔室的三隔室容器

如实施例 3 中所述，不同的是将亚硫酸盐加到电解质隔室中。在最后溶液中的电解质，葡萄糖和亚硫酸盐的浓度与实施例 3 相同。经消毒的溶液按实施例 3 分析。检测结果表明，亚硫酸钠的增加使 ICG 值下降，这就意味着有毒的分解产物的含量减少。

实施例 5 分析含有或不含亚硫酸盐的溶液是否存在甲醛、乙醛和 ICG

将含有 132mM  $\text{Na}^+$ 、1.35mM  $\text{Ca}^{2+}$ 、0.25mM  $\text{Mg}^{2+}$ 、95.2mM  $\text{Cl}^-$ 、40mM 乳酸盐和 1.5%葡萄糖的三种溶液在 121℃下消毒 1 小时。经消毒的溶液与亚硫酸钠混合，得到 3 个不同的亚硫酸钠浓度 (0、0.5、1mM)。

含有 132mM  $\text{Na}^+$ 、1.35mM  $\text{Ca}^{2+}$ 、0.25mM  $\text{Mg}^{2+}$ 、95.2mM  $\text{Cl}^-$ 、40mM 乳酸盐和 1.5%葡萄糖的 3 种溶液与酸式亚硫酸钠混合，得到不同的酸式亚硫酸钠浓度 (0、0.5、1mM)，然后在 121℃下消毒 1 小时。

经消毒的溶液按“材料和方法”中提到的在试管中检测细胞毒性和测定乙醛和甲醛进行分析。由试管中细胞毒性的检测得到的结果表明，酸式亚硫酸钠的增加导致 ICG 值下降，这就意味着有毒的分解产物的含量减少。由测定乙醛和甲醛得到的结果表明，在含有酸式亚硫酸钠的溶液中乙醛和甲醛含量下降，甚至下降到检测极限以下。

